

# HIF-1 $\alpha$ 在妇产领域研究进展

师 烁, 徐 萌, 李红梅\*

延安大学附属医院产科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

## 摘 要

氧气参与机体各种代谢活动。缺氧可影响机体各种生理、病理活动发生。HIF-1 $\alpha$ 是缺氧条件下的关键调节因子, 通过调节相关基因、蛋白的表达, 参与多种机体活动。本文就HIF-1 $\alpha$ 在妇产科相关疾病中的研究进展进行综述, 旨在为基于HIF-1 $\alpha$ 的妇产科疾病提供研究思路。

## 关键词

HIF-1 $\alpha$ , 缺氧, 妇产科学

# Research Progress of HIF-1 $\alpha$ in Obstetrics and Gynecology

Shuo Shi, Meng Xu, Hongmei Li\*

Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Oxygen is involved in various metabolic activities of the body. Hypoxia can affect various physiological and pathological activities of the body. HIF-1 $\alpha$  is a key regulatory factor in hypoxic conditions. It is involved in various body activities by regulating the expression of related genes and proteins. This article reviews the research progress of HIF-1 $\alpha$  in obstetrics and gynecology related diseases, aiming to provide research ideas for HIF-1 $\alpha$ -based obstetrics and gynecology diseases.

## Keywords

Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ , Hypoxia, Obstetrics and Gynecology

\*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

机体正常生理过程中维持胚胎发育离不开缺氧的刺激, 在不同病理状态下缺氧的影响差距很大[1]。缺氧往往诱发机体组织损伤, 在相关疾病中起着重要作用。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)在细胞适应缺氧中起关键作用, 低氧条件下表达稳定。主要分为 HIF-1、HIF-2、HIF-3 三种。而 HIF-1 $\alpha$  是一种氧依赖转录激活因子, 是细胞感应氧气浓度变化的关键因子, 在机体生理及病理活动中发挥重要作用[2] [3]。本文主要从 HIF-1 $\alpha$  对妇产科相关疾病中的影响研究进展进行综述。

## 2. HIF-1 $\alpha$ 分子结构与功能

HIF-1 由氧调节  $\alpha$  亚基(HIF-1 $\alpha$ )和组成表达  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ )组成, HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下是稳定的, 在环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CBP)和乙酰转移酶(p300)等共激活因子的帮助下与 HIF-1 $\beta$  形成异源二聚体, 然后 HIF-1 $\alpha$  转移到细胞核并结合靶基因缺氧反应元件(HRE), 这是一个由连续的转录因子结合位点组成的 DNA 序列, 包含 5'-TACGTG-3'的核心序列, 调节靶基因的转录。HIF-1 是调节细胞适应缺氧的关键因子。在常氧条件下, HIF-1 $\alpha$  氧依赖降解区域上的脯氨酸和赖氨酸残基被羟甲基化, 修饰后的 HIF-1 $\alpha$  通过泛素-蛋白酶体途径与 Von Hippel-Lindau E3 泛素连接酶复合物相互作用降解[4]。除了该途径外, 还能通过一些非氧依赖性途径进行调节[5]。HIF-1 $\alpha$  是细胞感应氧气浓度的关键转录因子, 可通过激活相关基因的表达, 在缺氧条件下维持细胞的基本功能, 参与机体的血管生成、细胞增殖、氧化应激、糖降解、细胞转移和侵袭等[6] [7] [8]。低氧条件下, HIF-1 $\alpha$  对间充质干细胞及脂肪来源的干细胞的凋亡、迁移、增殖、分化均可造成影响[9] [10]。缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  可提高肿瘤细胞在缺氧、缺血的条件下的生存能力, 是肿瘤在缺氧条件下可做出反应的关键性蛋白质[11]。最新研究表明[12], HIFs 还参与铁代谢、铁稳态维持。

## 3. HIF-1 $\alpha$ 在妇产科疾病中的研究

### 3.1. 子痫前期

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种严重且独特的妊娠高血压类型, PE 定义为妊娠 20 周后伴有蛋白尿和外周水肿的妊娠相关性高血压, 严重威胁着母儿安全[13] [14]。相关研究认为[15] [16] [17] [18], HIF-1 $\alpha$  是妊娠期间胎盘功能和血管形成的关键生物标志物。HIF-1 $\alpha$  升高提示机体处于缺血缺氧状态, 缺氧时滋养细胞浸润能力受到影响, 从而影响 PE 的发病。杨双燕等[19] [20] [21]通过对子痫前期组患者及对照组胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$  进行蛋白表达检测, 发现子痫前期严重程度与胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达增加正相关。而解亚闻[22]通过对比发现 30 例早发型子痫前期比正常血压孕妇胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$  mRNA 的表达量增加非常明显。还有研究显示子痫前期孕妇血清 HIF-1 $\alpha$  水平显著高于妊娠高血压组和对照组, 实验组更易出现不良母婴结局, 早期血清 HIF-1 $\alpha$  水平有子痫前期的早期预测价值[23] [24] [25]。

### 3.2. 稽留流产

稽留流产是指在妊娠 20 周之前胚胎或胎儿已经死亡, 未及时排出滞留在宫腔内, 是特殊流产中的一种类型。胚胎的生长发育以及胎盘组织的形成过程, 都处于相对缺氧的环境, 所以缺氧因子在绒毛滋养

层细胞中的异常表达会对胚胎发育产生重要影响。有研究显示[26], 早期胚胎发育时 HIF-1 $\alpha$  高表达可提升胚胎耐受低氧能力, 促进胚胎发育。HIF-1 $\alpha$ /VEGF 在调节妊娠早期绒毛血管生成中发挥作用, 表明它可能是稽留流产的新型生物标志物[27]。肖南松[28]等人的研究显示, 稽留流产组患者胎盘绒毛中 HIF-1 $\alpha$  mRNA 表达量相较人工流产组明显上调, 在不同年龄组存在显著性差异。稽留流产组的血清及蜕膜组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达均高于正常早孕要求终止组, 所以 HIF-1 $\alpha$  可能是稽留流产的一种潜在标志物[29] [30] [31]。但是, 有部分研究得出了不一致结果[32] [33] [34]。另外赵一男的研究发现母体生理职能、情感职能、精力、精神健康等方面的不良生活质量可能通过 HIF-1 $\alpha$  诱导的氧化应激损伤途径影响妊娠结局[35]。寇俊娜等[36]人研究显示, 绒毛滋养层细胞中 HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 信号通路介导的自噬可能与稽留流产的进展和发展有关。

### 3.3. 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病是指妊娠前糖代谢正常, 妊娠期才首次出现糖代谢异常的疾病。血糖过高可对母体及新生儿造成损害。通过实验发现 GDM 孕晚期患者血清 HIF-1 $\alpha$  水平升高、胎盘中 HIF-1 $\alpha$  阳性表达率高, 与发生不良妊娠结局密切相关[37] [38] [39] [40]。对于 GDM 患者, miR-138-5p 靶向调控 HIF-1 $\alpha$  的表达, 影响 HIF-1 $\alpha$  信号通路, 促进  $\beta$  细胞的胰岛素释放能力, 保护其功能[41]。孟茜[42]通过检测 GDM 组及正常组得出沉默 HIF-1 $\alpha$  改变缺氧相关基因的表达, 参与滋养细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡。还有研究发现妊娠期糖尿病患者组, 缺氧的子宫平滑肌细胞 HIF-1 $\alpha$  表达显著增加, 通过相关调节通路, 最终导致子宫平滑肌细胞收缩力显著下降, 引起子宫舒缩变化[43]。高葡萄糖水平降低了子宫肌层的收缩力, HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达增加在子宫收缩力的变化中起作用[44]。

### 3.4. 癌症

宫颈癌、子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)及卵巢癌都是妇科常见癌症, 影响因素较多。HIF-1 $\alpha$  是癌症进展和癌症靶向治疗的关键转录因子。HIF-1 $\alpha$  可提高肿瘤细胞在缺氧、缺血的条件下的生存能力[4]。众多研究显示[45] [46] [47] [48], HIF-1 $\alpha$  在宫颈癌组织呈高表达, 影响癌细胞的增殖、侵袭及迁移等。HIF-1 $\alpha$  在 EC 中的阳性表达率升高, 并且与 EC 肌层浸润程度、淋巴结转移与疾病分期密切相关[49]。研究发现[50] HIF-1 $\alpha$  在诱导子宫内膜增生及子宫内膜癌孕激素抵抗中可能发挥作用, 可能为评估 EC 不良预后的潜在有效分子标志物。研究发现抗坏血酸、促红细胞生成素受体等, 在机体内可影响 HIF-1 $\alpha$  的活性, 从而对子宫内膜癌细胞的生长及浸润产生影响[51]。肿瘤相关基因、蛋白可通过调控 HIF-1 $\alpha$  相关通路影响卵巢癌细胞的血管生成、增殖及迁移, HIF-1 $\alpha$  可能是未来卵巢癌治疗的分子靶点[52] [53] [54]。冯兰兰的研究[55]发现缺氧诱导 HIF-1 $\alpha$  表达上调使卵巢癌细胞增殖能力增加, 凋亡率降低, 诱导卵巢癌细胞紫杉醇耐药。

### 3.5. 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指子宫内膜基质细胞在子宫内膜腺体和细胞外基质生长所导致的一种较为常见的妇科疾病。近年来, 越来越多的证据证实, 缺氧与子宫内膜异位症密切相关, HIF-1 $\alpha$  的表达在子宫内膜异位症的发展中显著增加。此外, 抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达有助于抑制子宫内膜异位症的进展[56] [57] [58]。众多研究发现[59] [60] [61] [62] [63], HIF-1 $\alpha$  及其相关信号通路影响了 EMs 细胞多种生命活动, 例如 EMs 的细胞上皮-间质转化、细胞增殖凋亡、细胞黏附、糖代谢、细胞自噬以及炎症等。HIF-1 $\alpha$  在 EMs 患者血清及内膜组织中均高表达, 这与疾病分期正相关[64]。此外, 子宫内膜异位症患者中 HIF-1 $\alpha$  蛋白在异位内膜中高表达, 提示 HIF-1 $\alpha$  可能协同参与子宫内膜异位症发生过程[65]。杨如玉[66]

等通过研究发现缺氧可通过上调 HIF-1 $\alpha$ , 调控 EMs 巨噬细胞发生异常极化。另有秦琪等人研究显示下调 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路活性, 可抑制异位子宫内膜基质细胞的增殖、侵袭以及迁移[67]。所以 HIF-1 $\alpha$  是子宫内膜异位症的一个有前途的治疗靶点。

#### 4. 小结

HIF-1 $\alpha$  在机体中普遍存在, 缺氧时发挥重要作用, 影响细胞的增殖、凋亡、代谢等。在子痫前期、妊娠期糖尿病、稽留流产、子宫内膜异位症及癌症中发挥重要作用。HIF-1 $\alpha$  作为重要的转录因子, 与妇产科其他疾病的关系还有待更多探索。

#### 参考文献

- [1] 陈芝逸, 何雨婷, 洪小丹. 血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 sFlt-1 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿宫内缺氧的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1): 39-44.
- [2] 刘良肇. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  对人精子自噬的调控作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2023.
- [3] 魏丽丽, 余丽金, 林叶飞, 谈顺, 黄燕. HoxB3 和 HIF-1 $\alpha$  在妊娠高血压综合征产妇产胎盘组织中表达水平的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1859-1862+1867.
- [4] Jin, X., Dai, L., Ma, Y., Wang, J. and Liu, Z. (2020) Implications of HIF-1 $\alpha$  in the Tumorigenesis and Progression of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 273. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01370-0>
- [5] 温萍华, 王细文, 张蔚, 等. 子宫内膜异位症发生发展中的 HIF-1 $\alpha$  及其相关信号通路[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(3): 258-264.
- [6] 江雪, 王琳琳, 魏佑震, 等. 缺氧环境下 HIF-1 $\alpha$  与 H3K4 的相互作用[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(12): 940-944.
- [7] 朱培, 唐梦燕, 闫东梅. HIF-1 $\alpha$  及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1650-1653+1657.
- [8] 胡瑞. HIF-1 $\alpha$ /DEC1 通路及早期不明原因复发性流产的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2024.
- [9] 朱雪玲, 苏占海. 低氧对间充质干细胞生物学功能的影响[J]. 青海医学院学报, 2016, 37(1): 62-67.
- [10] 袁熙航, 祁佐良, 王绍天. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  与脂肪来源干细胞相关性研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(7): 446-449.
- [11] 管泱, 赵静, 李晗. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 $\alpha$ 、Bcl-2、 $\beta$ -catenin 的表达与临床生物学行为和预后的关系探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 1672-1861.
- [12] 许曼曼, 王俊, 谢俊霞. 低氧诱导因子对铁代谢的调节(英文)[C]//中国生理学会. 庆祝中国生理学会《生理学报》创刊 90 周年专辑: 2017 年卷. 北京: 科学出版社, 2017: 13.
- [13] Albogami, S.M., Al-Kuraishy, H.M., Al-Maiyah, T.J., Al-Buhadily, A.K., Al-Gareeb, A.I., Alorabi, M., Alotaibi, S.S., De Waard, M., Sabatier, J.M., Saad, H.M. and Batiha, G.E. (2022) Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective. *Current Hypertension Reports*, **24**, 687-692. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01225-1>
- [14] Situmorang, P.C. and Ilyas, S. (2018) Study of Preeclampsia in Placenta, Kidney, and Hepatic Diseases. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **11**, 21-28.
- [15] 张敏. 血清 HIF-1 $\alpha$ 、PLGF 及 PAPP-A 联合预测子痫前期并 HELLP 综合征的价值探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(3): 325-327+330.
- [16] Xia, Y. and Kellems, R.E. (2013) Angiotensin Receptor Agonistic Autoantibodies and Hypertension: Preeclampsia and Beyond. *Circulation Research*, **113**, 78-87. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300752>
- [17] 王娜, 张小环, 陈丽珍, 等. 血清低氧诱导因子-1 $\alpha$ 、胎盘生长因子及妊娠相关血浆蛋白 A 检测对子痫前期的预测价值[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 108-111.
- [18] 王丽婷. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、sFlt-1 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(3): 366-369.
- [19] 杨双燕, 杨琦芳, 李银凤, 等. HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 iNOS 在子痫前期胎盘组织中的表达及意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 257-261+269.
- [20] 王伟, 许欢, 张晓敏. 子痫前期患者缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )表达特征及检测意义研究[J]. 黑龙江医药, 2023,

- 36(4): 812-816.
- [21] Yousefzadeh, Y., Soltani-Zangbar, M.S., Kalafi, L., *et al.* (2022) Evaluation of CD39, CD73, HIF-1 $\alpha$ , and Their Related miRNAs Expression in Decidua of Preeclampsia Cases Compared to Healthy Pregnant Women. *Molecular Biology Reports*, **49**, 10183-10193. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07887-z>
- [22] 解亚闻. ELABELA 在早发型子痫前期的保护作用及其与 HIF-1 $\alpha$  相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [23] 杨鹤, 牛三强, 陈东颖. 子痫前期孕妇血清 miR-204 及 HIF-1 $\alpha$  水平对病情的预测价值[J]. *安徽医学*, 2023, 44(5): 582-585.
- [24] 曹香余, 谢丹, 白芙蓉. 孕妇孕中期血清 HIF-1 $\alpha$  和 CXCL6 水平对子痫前期及妊娠结局的预测价值分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2023, 20(4): 96-101.
- [25] 谌兴. 子痫前期孕妇血清 HIF-1 $\alpha$ 、LDH 水平与妊娠结局的相关性[J]. *临床医学*, 2021, 41(9): 25-26.
- [26] 乔娟, 王晓华, 张俊绘, 等. 稽留流产病因学的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2020, 52(10): 1180-1181.
- [27] Zhi, Z., Yang, W., Liu, L., Jiang, X. and Pang, L. (2018) Early Missed Abortion is Associated with Villous Angiogenesis via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF Signaling Pathway. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **298**, 537-543. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4802-9>
- [28] 肖南松, 宁安凤, 王瑚, 等. LncRNA H19 和 HIF-1 $\alpha$  及其相关的 miRNAs 在稽留流产胎盘绒毛组织中表达模式的研究[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(5): 740-746.
- [29] 郭慧慧. HIF-1 $\alpha$ 、Th17 和 Treg 在稽留流产患者蜕膜组织中的表达及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [30] 徐峰, 王莹, 鲁晓燕, 等. HIF-1 $\alpha$ 、TLR 4 与稽留流产妊娠滋养细胞凋亡的关系研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(9): 68-71.
- [31] 幸情. 稽留流产患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、HO-1 和 14-3-3 $\beta$  的表达及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [32] 石紫云, 张颖, 折开娥, 等. HIF-1 $\alpha$ /VEGF 在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其与微血管密度的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(7): 1230-1235.
- [33] 郑玫, 谢文玲, 黄峰. 稽留流产患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达[J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(2): 180-182.
- [34] Zhu, L.J., Chen, Y.P., Chen, B.J. and Mei, X.H. (2014) Changes in Reactive Oxygen Species, Superoxide Dismutase, and Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Levels in Missed Abortion. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **7**, 2179-2184.
- [35] 赵一男. 生活质量与 HIF-1 $\alpha$  的关系及其影响早期妊娠丢失的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [36] Kou, J., Yuan, E. and Yan, G. (2023) Association between HIF-1 $\alpha$ , BNIP3, and Autophagy in the Chorionic Villi of Missed Abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **49**, 1710-1716. <https://doi.org/10.1111/jog.15667>
- [37] 曹明月. 妊娠期糖尿病孕晚期患者血清 HIF-1 $\alpha$  和 HO-1 水平与发生胎儿窘迫的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(23): 4642-4646.
- [38] 赵宇, 王宁宁, 潘大欢. 产前血清 HIF-1 $\alpha$ 、FIB 及 D-二聚体水平与妊娠期糖尿病产妇胎儿不良结局的关系分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(16): 1986-1990.
- [39] 丁媛媛, 陈秀萍, 郝东亚, 等. 血清 SHBG  $\beta$ -HCG HIF-1 $\alpha$  与妊娠期糖尿病及不良妊娠结局的关系分析[J]. *河北医学*, 2022, 28(12): 2022-2026.
- [40] 徐慧, 陈凤干, 王静, 等. 妊娠期糖尿病孕妇胎盘中 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 VEGF 的表达及与妊娠结局的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17): 3323-3326+3288.
- [41] 黄好, 肖芳, 贾虹, 等. 妊娠期糖尿病中患者 miR-138-5p 通过调控缺氧诱导因子 1 $\alpha$  保护  $\beta$  细胞功能[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(5): 489-497.
- [42] 孟茜. 妊娠期糖尿病孕妇胎盘组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 和 Bcl-2 异常表达的临床意义和调控机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [43] 李滕滕. 高糖通过 HIF-1 $\alpha$ /TREK1 信号调控妊娠期糖尿病患者子宫舒缩变化的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [44] Li, T., Fei, J., Yu, H., Wang, X., Bai, J., Chen, F., Li, D. and Yin, Z. (2023) High Glucose Induced HIF-1 $\alpha$ /TREK1

Expression and Myometrium Relaxation during Pregnancy. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1115619.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1115619>

- [45] 苗丽娟, 武梅, 孙礼, 等. 低氧条件下 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 在宫颈癌 HeLa 细胞中的表达[J]. 甘肃医药, 2022, 41(5): 389-391.
- [46] 李娟, 欧阳玲珑, 杨楠, 等. 过表达 VHL 调节 HIF-1 $\alpha$  抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(12): 1719-1724.
- [47] 陈勇华, 潘美霞, 左英, 等. siAKAP12 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 2913-2918.
- [48] 刘敏, 刘学武, 李子军, 等. 宫颈癌组织中 PD-1、HIF-1 $\alpha$ 、TAM 表达变化及相关性研究[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1068-1071.
- [49] 李倩, 郑瑜, 梁燕茹. MTA-1、HIF-1 $\alpha$ 、ER、PR 在子宫内膜癌临床特征上的表达差异及相关性分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(10): 42-46.
- [50] 高梦. HIF-1 $\alpha$ 、SGK1 在子宫内膜增生及子宫内膜癌孕激素抵抗中的表达和意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南大学, 2023.
- [51] 贾佳, 王烈宏. 子宫内膜癌中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  靶向抑制研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(6): 157-160.
- [52] 聂乐凯. miRNA-135a-5p/STMN1 调控 HIF1 $\alpha$  影响卵巢癌细胞的增殖及迁移的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [53] 陈永昌. TRPM7 通过 AMPK/HIF-1 $\alpha$  途径调节糖代谢重编程促进卵巢癌细胞增殖[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2022.
- [54] 孙丽莎, 邓红玉, 沈浩明, 等. SP1 介导 CD147 通过 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路影响卵巢癌的血管形成[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(6): 649-654.
- [55] 冯兰兰. HIF-1 $\alpha$  调控 miR-27a 靶向抑制 APAF-1 对卵巢癌紫杉醇耐药的作用机制[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [56] Zhan, L., Wang, W., Zhang, Y., Song, E., Fan, Y. and Wei, B. (2016) Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ : A Promising Therapeutic Target in Endometriosis. *Biochimie*, **123**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.01.006>
- [57] 薛源, 林雪艳, 徐歌, 等. 低氧诱导因子-1 $\alpha$  在子宫内膜异位症患者血清中的表达和对在位子宫内膜间质细胞上皮-间质转化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(2): 41-47.
- [58] 刘佳, 张燕, 陈少丽. 子宫内膜异位症患者 miR-429 与 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平和临床分期的相关性及其诊断效能[J]. 广东医学, 2023, 44(11): 1435-1439.
- [59] 祝燕莉, 胡晓华, 王冰玉, 等. 内异方抑制信号通路改善子宫内膜异位症大鼠缺氧及炎性微环境[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(2): 385-391.
- [60] Shen, H.H., Zhang, T., Yang, H.L., Lai, Z.Z., Zhou, W.J., Mei, J., Shi, J.W., Zhu, R., Xu, F.Y., Li, D.J., Ye, J.F. and Li, M.Q. (2021) Ovarian Hormones-Autophagy-Immunity Axis in Menstruation and Endometriosis. *Theranostics*, **11**, 3512-3526. <https://doi.org/10.7150/thno.55241>
- [61] 曹颖, 杜晨光, 白素芬, 等. HIF-1 $\alpha$  在子宫内膜异位症发病中的作用及中医药研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(2): 152-155.
- [62] 王甜, 郑晶莹, 彭嫄晴, 等. 低氧对子宫内膜异位症影响的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(3): 237-241.
- [63] 刘恒炜. 低氧介导自噬在子宫内膜异位症发生发展中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [64] 马宇倩. 血管生成相关因子 HIF-1 $\alpha$ 、NOX4 及自噬相关因子 P62、ATG5 与子宫内膜异位症的相关性及其诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2023.
- [65] 汪丽丽. KPNA2、HIF-1 $\alpha$  在子宫内膜异位症的表达及相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [66] 杨如玉, 梁炎春, 韦雅婧, 等. 缺氧诱导 HIF-1 $\alpha$  在子宫内膜异位症巨噬细胞极化异常的作用及机制研究[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 964-969.
- [67] 秦琪, 李会, 李志英. 干扰 miR-429 通过下调 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路促进子宫内膜异位症异位子宫内膜基质细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(3): 580-585.